

Grupo de Ciencia, Tecnología y Sociedad (CSIC)

Documento de Trabajo 02-24

Nuevos horizontes en Biología y Medicina y la diseminación de los conocimientos científicos

Emilio Muñoz

Unidad de Políticas Comparadas
(CSIC, Madrid)

VI Foro sobre Tendencias Sociales

Universidad de Alicante

14-15 de noviembre de 2002

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	1
Un nuevo contexto para el desarrollo científico-técnico	2
<i>La evaluación social</i>	2
<i>El caso de las patentes</i>	3
<i>La dinámica del sector público</i>	4
<i>La diseminación de los conocimientos científicos. El caso de la nueva biología.</i>	5
<i>Desde la metáfora a la hipérbole</i>	5
EL ÁREA DE LA BIOLOGÍA	7
El Proyecto Genoma Humano	7
<i>Algunas notas sobre la comunicación en este ámbito y sobre este proyecto</i>	11
EL ÁMBITO DE LA SALUD PÚBLICA	12
El caso del sida	12
<i>Avances científicos</i>	13
<i>La historia de los antiretrovirales</i>	14
<i>La búsqueda de vacunas</i>	15
<i>Aspectos socio-políticos</i>	16
El caso de la tuberculosis	17
<i>Estrategias científicas</i>	18
<i>Impacto en los medios</i>	19
El caso de la malaria	19
<i>Los tratamientos contra la malaria</i>	20
<i>Nuevos desarrollos</i>	21
<i>Distribución de los medicamentos</i>	21
<i>Nueva estrategia en los tratamientos</i>	22
<i>Vacuna y genómica</i>	22
<i>La malaria en los medios de comunicación</i>	23
<i>Erradicación de enfermedades</i>	24
APUNTES FINALES	25
REFERENCIAS	26

RESUMEN

El pasado siglo ha sido testigo de un enorme progreso en la ciencia y, de modo más concreto, en la biología y medicina. Esta mayor influencia de la ciencia y la tecnología ha generado reacciones sociales ante este proceso. Se ha configurado un nuevo contexto para el desarrollo científico-técnico que se caracteriza por mayor reflexibilidad y evaluación social. Estas nuevas circunstancias se acompañan por nuevas dinámicas en el sector público de la investigación y en la diseminación de los conocimientos científicos.

Se han seleccionado dos campos: la biología molecular y celular y la salud pública para escoger casos claves con el fin de analizar los nuevos horizontes en biología y medicina. El Proyecto Genoma Humano, el sida, la tuberculosis y la malaria, nos ofrecen un conjunto de temas que cubren desde aspectos básicos hasta cuestiones de hondo calado político, económico y social. Estos temas constituyen un terreno apropiado para demostrar las nuevas condiciones de producción de conocimiento y representan una muestra del reflejo de esta producción de conocimiento en los medios de comunicación.

Los avances biomédicos emergen como una plataforma adecuada para someter al debate social las ideas y mecanismos políticos que rodean y hacen funcionar a la sociedad actual: globalización, conflicto entre ricos y pobres, solidaridad, marginación.

INTRODUCCIÓN

El siglo XX ha testificado el enorme progreso alcanzado en los ámbitos de la biología y la medicina, tanto en la corrección por vía mecanicista de muchos graves problemas de salud, como por los grandes avances en el terreno de lo que, en términos cognitivos, llamamos biología básica o fundamental. Es sobre todo a partir de la segunda mitad del siglo pasado, cuando los avances se suceden a un ritmo frenético, incomprensible, en la mayoría de los casos, para el común de los ciudadanos y particularmente difícil de ser seguido por los medios de comunicación.

A lo largo de esa centuria, la ciencia ha ido alcanzando carta de naturaleza social, por lo que es frecuente encontrar noticias e informaciones sobre los avances científicos, y de modo muy particular, con aquellos que guardan relación con la salud y el medio ambiente, en medios de comunicación convencionales: periódicos, revistas, programas audiovisuales. Los científicos han tenido que aumentar su papel político y social para desarrollar y justificar sus actividades, en muchos casos consiguiendo incidir de modo importante sobre las esferas políticas, legislativas, regulatorias, en suma sobre la vertiente socio-económica de las sociedades avanzadas (Jasanoff, 1990; Nelkin, 1987).

La creciente interconexión entre el conocimiento científico y la aplicación tecnológica ha convertido a los científicos en actores relevantes del escenario industrial.

Sin embargo, esta mayor influencia de la ciencia en las esferas socio-políticas, no se ha visto acompañada por una mayor confianza de la sociedad en el conocimiento experto, sino que se han generado reacciones sociales ante él, caracterizadas por el escepticismo y la ambivalencia.

Todas estas circunstancias han determinado que se configure un nuevo entorno social, económico, político que gravita sobre el ejercicio de la actividad científica y tecnológica.

Un nuevo contexto para el desarrollo científico-técnico

Los factores y condicionantes que modulan este proceso de transición están siendo objeto de análisis y revisión de modo reciente (véase, por ejemplo, Muñoz, 2002a). En ese trabajo, se señala que el proceso manifiesta cambios de carácter económico y social, que van desde la transición de una sociedad industrial a una sociedad de servicios, acompañada por una disolución del concepto de sociedad industrial en una nueva "modernización". Es lo que Beck (1992) define como una "modernización reflexiva", en la que se extiende la preocupación por los riesgos que comporta el desarrollo científico-técnico.

Paralelamente, aflora el concepto de "sociedad de conocimiento" que confluye con la noción desarrollada por Gibbons y cols (1994) de que se ha implantado un nuevo modo de producción de conocimiento. Este nuevo modo, o modo 2, en la terminología propuesta por Gibbons, se caracteriza por cambios tanto en los aspectos socio-económico -redimensión de los instrumentos de financiación de la investigación, el desarrollo y la innovación (I+D+i); reorganización de los ejecutores de esas actividades: mayor conexión entre lo público y lo privado; revisión analítica de los efectos de la I+D en el bienestar económico-, como en los aspectos cognitivos - relevancia de la investigación multidisciplinar e interdisciplinar; incorporación del debate social en la evaluación de la actividad científica y técnica.

La evaluación social

Este punto ha venido adquiriendo especial importancia en el nuevo contexto en que se desarrolla el avance científico-técnico, y de modo muy particular, en los ámbitos de la biología y la medicina y en los cruces entre ambos. A lo largo de los últimos años se ha acuñado el término *biomedicina* para identificar y caracterizar un área de actividad en el que coinciden y se entrelazan los avances básicos en biología (bioquímica, genética, biología molecular y celular, inmunología, biofísica). En este área es donde se están registrando los mayores progresos en la aplicación de la investigación en biología y es, asimismo, el lugar donde tiene lugar el debate social y ético de mayor envergadura (terapia génica, clonación, células madre, pluripotentes, embrionarias y adultas).

Los avances en biología y sus aplicaciones en medicina constituyen, en mi opinión, un excelente banco de prueba para analizar la evolución de grandes temas y programas (instituciones y organizaciones) para enfrentarse a los retos, determinados por el nuevo ambiente en que se mueve el desarrollo científico y tecnológico.

El caso de las patentes

Un punto de especial incidencia en este debate social es el relacionado con el sistema de patentes y la nueva orientación en la I+D biomédica.

El sistema de patentes ha sido un elemento muy positivo para la investigación farmacéutica. Ha incentivado la innovación y la asunción de riesgos, favoreciendo la inversión en investigación y desarrollo, lo que ha conducido al descubrimiento de nuevos potenciales medicamentos y dispositivos que han cambiado la faz de la medicina moderna.

La pregunta clave, en las presentes circunstancias, es si el sistema de patentes puede seguir operando de modo positivo. Esta pregunta es extremadamente pertinente a la vista de la problemática que se suscita en esta nueva era de la investigación biomédica - basada en las expectativas que ofrece la información sobre el genoma humano- y de sus repercusiones en los aspectos políticos y sociales. En el mismo sentido abogan las reclamaciones, por parte de los sectores sociales más avanzados, para que se relaje la política de patentes con el fin de poder ayudar a los países pobres en su lucha con las enfermedades infecciosas más prevalentes (sida, tuberculosis, malaria).

El sistema de patentes debe ser un instrumento que ayude a canalizar la energía de los actores innovadores hacia la invención y el desarrollo de sustancias de genuino valor terapéutico y diagnóstico, a la par que desanima las frenéticas iniciativas de catalogación de secuencias de DNA que distan mucho de ser, o transformarse, en un producto final de utilidad social.

La situación actual es el resultado de las reglas con que nos movemos. No se puede responsabilizar a los científicos, ni a los empresarios que utilizan el marco legal existente. Tampoco es la responsabilidad de los abogados, que buscan el interés de sus clientes, ni de las oficinas de patentes, limitadas en sus recursos para hacer frente a las presiones de trabajo que impone el desarrollo veloz de la I+D+i en estos campos.

En una línea de argumentos que coincide con lo que venimos planteando ante las cuestiones relacionadas con el desarrollo de las nuevas biotecnología y biomedicina (Muñoz, 1997; Muñoz 2001a), Martín Bobrow y Sandy Thomas (investigadores británicos implicados en el análisis de la repercusión ética de los avances biomédicos) reclaman, en un artículo en la revista *Science* (2001), mayor liderazgo e implicación de los responsables políticos para transformar la situación. La reforma del sistema de patentes, algo que he insinuado al analizar este tema, es sin duda un proceso político complejo, pero los autores citados apuntan que ello no debe excluir su intento. En cualquier caso, parece pertinente reconocer que el sistema de patentes ha funcionado bien hasta ahora. Pero ha entrado en un nuevo terreno sin que haya existido el conveniente apoyo y guía política. La conveniencia de discutir estos temas en un foro internacional apropiado es una necesidad que comparto. Es un nuevo papel que pueden asumir organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO, de su nombre inglés) o la Organización Mundial de la Salud; o que puede requerir la creación de nuevas instancias.

Como insistiremos a lo largo de este texto, las posibilidades que ofrece la secuencia del genoma humano son limitadas. Por otro lado, la opinión pública de los científicos que se mueven por el objetivo de obtener beneficios económicos en plazos breves es poco apreciada, no sólo en la sociedad sino por la propia comunidad científica. Esta comunidad reconoce y teme que esas opciones conduzcan a la ciencia biomédica a una situación de sospecha y descrédito, en momentos críticos de su evolución. Un riesgo que se debe evitar.

La dinámica del sector público

La nueva situación que venimos describiendo, afecta de modo indudable a las instituciones, organizaciones y demás actores del sistema de investigación e innovación. Uno de los grandes afectados por estos cambios es el sector público que ha tenido que evolucionar para responder a los mismos. Como fruto de ese proceso, ha tenido lugar una redistribución de las tareas de investigación entre los diferentes subsectores que lo integran: universidades, centros de investigación con funciones generales (CNRS en Francia, CSIC en España) o específicas (Instituto de Salud Carlos III en España, INSERM en Francia, Medical Research Council en el Reino Unido), y laboratorios oficiales (del gobierno según la terminología inglesa) como es el caso en España del Instituto Nacional del Consumo, del Instituto Nacional de Toxicología, de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, o de la Agencia Española del Medicamento, que se orientan a la realización de I+D de apoyo a las políticas gubernamentales.

La gran preocupación por esta dinámica ha supuesto que la Comisión Europea haya financiado proyectos de investigación en la línea de la investigación socio-económica (programa TSER dentro del V Programa Marco). Nuestra participación en uno de esos estudios comparados (Muñoz *et al.*, 1999) ha servido para constatar que son las áreas o campos de investigación relacionados con la biomedicina los que mejor se adecuan para dar cuenta de esta dinámica de cambio. Por consenso, nuestro grupo de investigación decidió escoger el caso de la *genética humana* para poner de manifiesto la organización de la investigación biomédica en el contexto actual. En ese estudio, se pudo constatar que se ha producido un notable giro en la investigación médica desde la tradicional orientación descriptiva de las enfermedades o desde la aproximación "mecanicista" o "estructural" al tratamiento de enfermedades y desórdenes anatómico-funcionales (predominio de la cirugía o de tratamientos terapéuticos que alteran la identidad de los cuerpos), hacia una medicina molecular que persigue explorar (y entender) los mecanismos de los procesos patológicos. Las nuevas visiones de la innovación y la investigación en biomedicina contemplan una estrecha relación entre la investigación clínica y la medicina molecular.

Dos son, en nuestra opinión, los campos en lo que se mueven los grandes avances en el conocimiento y en su aplicación a la biomedicina. Son la biología molecular y celular y la salud pública, a los que hay que tener en cuenta para llevar a cabo un análisis de los nuevos horizontes en biología y medicina, en lo que se refiere a su importancia científica y social, y en lo que concierne a su diseminación hacia la sociedad. Para tratar de ello, escogeré algunos temas o áreas, dentro de esos grandes campos, en función de su actualidad y relevancia, como es el caso de la genómica y la proteómica para la parte

de la biología, y de enfermedades como el sida, la malaria y la erradicación de enfermedades infecciosas en el ámbito de la salud pública.

Antes de desgranar estos temas, abordaré desde una perspectiva general e introductoria el problema de la diseminación de la información científica, utilizando para ello el caso de la nueva biología.

La diseminación de los conocimientos científicos. El caso de la nueva biología.

Desde la metáfora a la hipérbole

Parece claro que el desarrollo de la ciencia ha estado estrechamente ligado al uso de metáforas. Así lo ponen de relieve los libros de historia de la biología como el de la recientemente desaparecida L. Kay (*Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code*, 2000) o el de E. Fox Keller (*The Century of the Gene*, 2000). Richard Lewontin, en su reseña al libro de Kay (*Science*, 2001) lo pone bien de manifiesto al señalar que la biología viene desarrollándose desde el siglo XVII de acuerdo con la metáfora originalmente propuesta por Descartes cuando afirmó que el "organismo es una máquina".

Términos como "información", "lenguaje", "código" han estado profusamente utilizados para influenciar los experimentos que condujeron a descifrar el código genético. La visión del DNA como "información" que está escrita en un "lenguaje" cuyas palabras están codificadas, ha sido determinante para los avances en esta línea de la biología o genética molecular. Como Kay señala en su libro, y Lewontin subraya en la reseña al mismo, una interpretación lineal de las metáforas, sobre todo si las nociones no-biológicas se toman en su contexto científico y analítico moderno, puede conducir a malas interpretaciones cuando se trata de comprender los fenómenos de la genética molecular. Las metáforas deben ser tomadas únicamente como tales, de modo que sirvan solamente a fines constructivos.

Haber dejado de lado esa vigilante reserva conduce a los excesos hiperbólicos en que hemos sido envueltos al atribuir al DNA el carácter de molécula maestra, capaz de determinar de forma autónoma la propia naturaleza de los seres vivos. Esta visión ha conducido a descripciones erróneas, o a excesos verbales, al hacer referencia al DNA como responsable de "hacer-sintetizar-proteínas" o de "determinar" organismos.

No se puede olvidar, a este respecto, que el DNA no es una molécula que se "autoreplica" -necesita intervención ajena-, ni que su secuencia sea la que especifica las proteínas - sino que lo que hace es, nada más ni nada menos, que dar cuenta de su secuencia de aminoácidos¹. Tampoco el DNA es capaz de determinar por si solo los organismos, sino que ello resulta de una eficiente interacción entre los genes y el medio ambiente, con importantes procesos de regulación que condicionan la expresión temporal y espacial de esos genes.

¹ La proteína es el resultado del plegamiento, uno entre los posibles con energía libre mínima, de esa cadena de aminoácidos.

En la línea de lo apuntado por Lily Kay en su libro, se puede atribuir esta "consagración o sacralización del DNA" a las concepciones de política científica que siguieron a la II Guerra Mundial, en las que predominó la visión lineal de la relación entre ciencia y tecnología para producir conocimiento, y de la eficacia en la transformación de los recursos destinados a la promoción y ejecución de I+D en riqueza económica. El paso del (mal) uso de las metáforas en la diseminación y comprensión de los fenómenos de la biología molecular a la hipérbole, puede ser atribuido a la transición desde el modelo lineal de política científica y tecnológica al modelo que se deriva del nuevo contexto socio-político en el que se asienta el desarrollo científico-técnico según hemos venido apuntando. Los factores que favorecen la hipérbole en el dominio de la investigación biomédica, son entre otros:

- La estrecha conexión entre lo público y lo privado, que conduce a la necesidad de difundir de modo propagandístico ("vender") lo que se produce científicamente.

Hemos pasado desde el concepto que ha dominado la sociología de las recompensas científicas -"publica o pereces"- al concepto más comercial: "impacta (vende) o pereces".

Es importante subrayar que esta tendencia está siendo promovida desde las propias revistas científicas que suministran notas de prensa, con el contenido de cada número, haciendo especial hincapié en aquellos temas que pueden tener un mayor impacto mediático y social.

- La progresiva reducción de la financiación pública para financiar la investigación del sector público con el consiguiente incremento de la participación del sector privado en esa financiación. Esta estrategia fruto de políticas de reducción del gasto en el sector público y de deseos de favorecer el proceso de conexión referido en el punto anterior, fuerza de nuevo a una estrategia de reclamo ("marketing") de los resultados científicos.
- La creciente demanda social por las expectativas que ofrecen los avances científicos, como fruto de las políticas de diseminación que se exponen en los puntos anteriores, para aumentar la calidad de vida de los ciudadanos.
- El reconocimiento de la salud como bien público pero que, al mismo tiempo, refuerza sus relaciones de dependencia con el sector privado (industria farmacéutica, seguros, alimentación) como solución y problema a cuestiones relacionadas con la salud.
- Todo ello determina que se haya producido un aumento en el interés por parte de una diversidad de actores -desde los investigadores hasta las agencias financiadoras- para comunicar a la sociedad los avances científicos. Esta línea de actuación da lugar a numerosos problemas ya que: i) la información no está siempre debidamente contrastada cuando se hace llegar a la sociedad; ii) los transmisores de la información no son conocedores de los procesos por los que se genera el

conocimiento científico, iii) las controversias y disputas sobre el alcance de los resultados científicos, el hecho más propio de la actividad científica, que llegan al público sin que éste disponga de elementos suficientes para su análisis y discriminación; iv) confusión en la identificación de los valores que priman en el comportamiento de la comunidad científica; v) existencia (y emergencia) de intereses y racionalidades contrapuestas, sin que la sociedad pueda disponer de elementos para juzgar y arbitrar.

EL ÁREA DE LA BIOLOGÍA

El Proyecto Genoma Humano

El objetivo fundamental de este proyecto es obtener una secuencia continua de cada uno de los 24 cromosomas y fijar en ella la posición de todos los genes.

Concebido como el primer gran proyecto en biología, ha suscitado un enorme interés y ha constituido un claro ejemplo de los nuevos modos en que se produce el conocimiento. La competencia entre lo privado y lo público ha estado en candelero, aunque finalmente se alcanzara un compromiso que se saldó con la publicación de los borradores de las secuencias en las dos revistas más reputadas: en febrero del año 2001, *Nature*, la revista británica, publicaba la secuencia presentada por el *International Human Genome Consortium*, el esfuerzo público, mientras que la revista norteamericana *Science* daba cuenta de la secuencia obtenida por la firma *Celera Genomics*, dirigida por Craig Venter.

- 1) Un primer punto a subrayar es que los dos grupos han escogido dos aproximaciones metodológicas diferentes. Este es un aspecto muy importante pero que por su complejidad no puede ser tratado en la diseminación pública de la información. No puedo entrar en detalles sobre esta relevante parte del caso, aunque si recomiendo a quien esté interesado en estos detalles, el conciso y magnífico artículo de Maynard Olson en el histórico número de *Nature* de 15 de febrero de 2001. Aunque Maynard Olson forma parte del consorcio público en el que ha jugado un papel pionero de gran importancia, su profunda visión y conocimiento del problema hace imprescindible que recojamos algunas frases de los últimos párrafos del citado artículo que me permite traducir con una cierta libertad.

"Los lectores de *Nature* no pueden esperar una respuesta concreta sobre cual de las dos aproximaciones (experimentales) es la mejor. Pero es muy plausible que los únicos jugadores que permanezcan en el terreno de juego, cuando haya que enfrentarse a las complicadas cuestiones del acabado final, sean los del consorcio público con su brigada de "cromosomas artificiales bacterianos" (BACs, acrónimo del inglés)²...

² Este es el punto diferencial de la estrategia del consorcio público: incorporar fragmentos grandes de DNA en estos cromosomas artificiales, que se insertan en bacterias, donde se copian cada vez que la bacteria se divide. Este proceso da origen a "clones" de moléculas idénticas de DNA que se utilizan para

Mirando hacia el futuro, hay dos amenazas para la consecución de un producto acabado de calidad. Uno tiene que ver con la progresiva desintegración del consorcio: cada nueva conferencia de prensa que anuncia que el genoma humano se ha secuenciado, socava la moral de los que tienen que realizar el trabajo que los medios de comunicación dicen que ya se ha hecho.

Podemos esperar que se diga que la secuencia actual (la publicada en febrero de 2001) es suficientemente buena para la mayoría de los objetivos, y que los problemas que quedan serán resueltos por los usuarios a medida que surja la necesidad de secuencias más precisas en regiones específicas. Lo que tenemos hoy es mejor que lo que teníamos ayer. Pero los biólogos en el futuro tendrán que comparar una inmensa cantidad de datos con la secuencia de referencia del genoma humano. Lo deberán hacer con la idea de que las discrepancias que encuentren son debidas a las limitaciones de sus propios datos o, quizá más interesante, a la biología misma... Debemos avanzar y terminar el trabajo, aunque las brillantes luces de los medios se dirijan hacia otra parte".

- 2) Un segundo punto tiene que ver con la idea de secuencia completa. Hasta finales de 2001, ningún genoma de un organismo eucariótico se ha secuenciado hasta el 100%. Hay en esos genomas, zonas altamente repetitivas, que presentan muchas dificultades para su clonación y su secuenciación de acuerdo con la tecnología disponible. Parece, afortunadamente, que tales regiones contienen escasos genes que codifiquen secuencias proteicas.

El número y complejidad de esas regiones varía entre las especies, por lo que cada proyecto de secuenciación ha tomado decisiones "ad hoc" acerca de lo que constituye un nivel suficiente de cobertura para cada genoma. En el caso de la mosca del vinagre, una tercera parte del genoma no respondía a los sistemas de clonación utilizados. Pero el 97% de la porción eucromática -donde se piensa que están localizados la mayoría de los genes- se pudo secuenciar. En el caso del genoma humano, se ha definido como terminado el análisis cuando menos de una base en 10.000 está asignada de modo incorrecto, más del 95% de las regiones eucromáticas están secuenciadas, y los espacios que existan sean inferiores a 150 kilobases. Estos estándares son los que se consideran razonables a la vista de las tecnologías disponibles. De acuerdo con ellos, se podía considerar terminada la cuarta parte de la secuencia presentada por el consorcio público, mientras que en el caso de Celera la situación parecía más completa para todos los cromosomas, con la excepción del cromosoma 22. En cualquier caso, la comparación era difícil al haberse utilizado protocolos distintos y las zonas heterocromáticas -difícil de secuenciar y con pocos genes- permanecían sin ser secuenciadas, algo que debe ser corregido, so pena de dejar de lado importantes características.

los siguientes pasos: digestión, identificación de patrones, comparación e identificación de solapamientos, alineamiento, fragmentación y clonación. El procedimiento de Celera Genomics utiliza clones de DNA genómico directo.

- 3) El tercer aspecto que hay que poner de relieve se refiere al número de genes. Esta aparente sencilla pregunta tiene una respuesta difícil. La densidad de genes en el genoma humano es muy inferior a la de otros genomas secuenciados, por lo que es muy complicado establecer predicciones sobre ese número.

Las dos organizaciones han utilizado metodologías comparables -algoritmos de computación- para moldear genes y hacer predicciones, pero los métodos distan mucho de ser perfectos. Pueden existir errores en diferentes pasos y los intentos de confirmar las predicciones, sobre todo tratando de encontrar semejanzas con secuencias de DNA (o de proteínas) o por comparación con otros genomas, han sido demasiado conservadores o excesivamente rompedores.

Otro problema deriva del hecho de que no todo el DNA que se transcribe (copia) en RNA mensajero -la comprobación de la funcionalidad del fragmento de DNA que se analiza- da lugar a su traducción en proteínas - la prueba de que nos encontramos ante un gen. Hay evidencia de que secuencias no génicas de DNA se transcriben y, por otro lado, existen muchas incógnitas acerca de la eficiencia con que las células controlan el proceso de transcripción. Tampoco se dispone de información sobre el modo en que las células identifican transcriptos que no se pueden traducir en proteínas funcionales. Es necesario subrayar además que se pueden sintetizar proteínas que no cumplen una función (por estar, por ejemplo, plegadas de modo incorrecto), pero que son destruidas rápidamente por la acción de proteasas. Llegar a establecer el conjunto real de genes que codifican secuencias de proteínas es una tarea compleja, para lo que no es suficiente recurrir a técnicas de computación; es indispensable continuar caracterizando proteínas y sus funciones.

Todos estos problemas redundan en la gran variación que se puede dar en la estimación del número de genes. Las estimaciones en el momento en que se publicaron las secuencias convergían alrededor de valores en el rango entre 30.000-40.000 genes (en contra de las primeras estimaciones que cifraron 100.000), aunque es posible que haya que esperar años, antes de disponer de la respuesta definitiva.

- 4) La secuenciación de genomas ha abierto una nueva ventana de curiosidad respecto a las diferencias que existen entre los seres humanos y otros organismos. La comparación entre estas secuencias puede avanzar respuestas acerca de lo que separa a los humanos de otros organismos, de las proteínas que compartimos con la mosca de la fruta, los gusanos, las plantas y las levaduras, o de que nos dice la genómica sobre el porqué de la especificidad de nuestra especie.

El primer punto para llevar a cabo este ejercicio comparativo se refiere al número de genes. De ahí que el corto número de genes identificados en el genoma humano: sólo el doble del que se utiliza para construir una mosca, un gusano, o una planta, ha supuesto una primera y gran sorpresa. Este dato plantea nuevas ideas sobre la forma en la que las proteínas se pueden construir, combinando unidades estructurales (dominios), sin necesidad de haber inventado nuevos dominios en el curso de la evolución. De hecho, casi el 90 por ciento de los dominios están presentes en las proteínas del gusano *Caenorhabditis elegans* o de la mosca *Drosophila melanogaster*. Sin embargo, hay un tercio de las proteínas que no presentan

semejanzas entre sí. El estudio de este último grupo de proteínas es muy interesante, porque pueden haber conservado funciones similares a pesar de la divergencia en secuencias, o porque pueden haber adquirido funciones específicas.

La comparación de genomas de especies muy distintas encierra un gran interés desde el punto de vista evolutivo, aunque la comparación de genomas entre especies próximas ha de ser mucho más importante para afrontar el principal problema a que se enfrenta la genómica: determinar la función de fragmentos del DNA.

- 5) Otro tema de trascendental importancia, una vez establecida la base genómica de la unicidad de la especie, *homo sapiens*³, es tratar de comprender donde radica la variación genética entre poblaciones e individuos.

Este tema, que a mediados del siglo pasado era considerado irrelevante, hasta el extremo de que el excelente trabajo llevado a cabo por los inmunólogos polacos, Ludwik y Hanke Hirsfeld, fue rechazado por el editor de *The Lancet*, la primera revista médica de la época, está ahora en el centro de los intereses y los editores de las revistas ya aprecian la importancia de la variación genética humana.

La base de esta variación radica en los polimorfismos de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs, pronúnciese "snips"). La comparación de dos secuencias lineales del DNA posición por posición, pone de manifiesto la presencia de diferentes nucleótidos en una misma posición, esto es lo que se llama un poliformismo de un solo nucleótido. Estos SNPs reflejan mutaciones del pasado que representaron principalmente -aunque exclusivamente- acontecimientos únicos, de forma que dos individuos que comparten un alelo variante están marcados por una herencia evolutiva común. Nuestros genes tienen ancestros, que se pueden identificar por el análisis de los patrones compartidos de variación de los "snips".

En cualquier caso, la importancia fundamental de los SNPs reside en su gran número. Se estima que, en la comparación de dos secuencias de DNA humano, se detecta un SNP por cada grupo de 1.000-2.000 nucleótidos. Esta cifra puede parecer poco, pero si la referimos a los 3.200 millones de nucleótidos del genoma humano, nos encontramos con el impresionante número de 1,6 - 3,2 millones de SNPs. La importancia de estas variaciones ha determinado la constitución de un grupo internacional, *The International SNP Map Working Group* que ha identificado y ubicado en el mapa genómico 1,4 millones de polimorfismos de este tipo.

Estas variaciones son la propia esencia de dos campos científicos como la genética humana y la medicina molecular.

Pero lo importante es reconocer que no debemos consagrarnos a la genomanía en el altar de la genética. Los genes y los genomas no actúan en el vacío, sino en relación con entornos, cuyo papel es asimismo esencial en biología. De ahí que un cultivador

³ Una cuestión crítica en el inicio del Proyecto Genoma Humano, y que suscitó un ruidoso debate, concernió a la pregunta de qué genoma iba a secuenciarse. Se plantearon dudas sobre si iba a serlo el genoma de una personalidad o el de una combinación de individuos, opción escogida al final.

de la genética molecular (Chakravati, 2001) reconozca en el número de *Nature* de 15 de febrero de 2001, donde se celebra el hito de la publicación de la secuencia del genoma humano, que "(Por) la identificación de la variación a lo largo del genoma, el mapa de SNP, puede ser el mejor camino para la más adecuada comprensión del papel de la naturaleza y (no en contra) de la cultura".

Algunas notas sobre la comunicación en este ámbito y sobre este proyecto

Se puede decir, sin ninguna duda, que el proceso de comunicación del desarrollo y los resultados del Proyecto Genoma Humano ha estado marcado por la hipérbole.

La aplicación del modelo ISTMO a este proceso de comunicación (Muñoz, 2002b) pone de manifiesto que esta estrategia ha estado orientada por los intereses de los principales actores de la obra: en un principio, los proponentes del proyecto, las agencias financiadoras; posteriormente, han aflorado los intereses de los actores implicados en la ejecución, principalmente Craig Venter y Celera Genomics. En el primer caso, se trataba de justificar, ante la sociedad y sus representantes democráticos, el esfuerzo económico que se realizaba, esfuerzo que no dejaba de suscitar críticas en el seno de la propia comunidad científica por la concentración de recursos en esta línea de investigación, con detrimento de otras. Celera, por su parte, buscaba la valorización de sus acciones. De hecho las ruedas de prensa anunciando en diferentes momentos que se había logrado la secuencia, primero parcial, luego definitivamente, iban influyendo de modo positivo en la cotización de la empresa.

Esta estrategia de Celera perseguía además minimizar el esfuerzo del consorcio público, cuando parecía existir cierto acuerdo que la información que iba suministrando este consorcio público había ayudado a Celera, esto dicho sin dejar de lado la originalidad y el atrevimiento de la metodología desarrollada por Craig Venter.

De ahí que la acción política tuviera que movilizarse, con el papel asumido por el Presidente Clinton, junto con el premier británico Blair, para hacer el anuncio de que los dos grandes actores, el público y el privado, habían alcanzado su objetivo y que las secuencias (los borradores de las mismas) serían publicadas a la vez en las dos grandes revistas científicas, *Science*, norteamericana con la versión de Celera, empresa estadounidense, y *Nature*, con la secuencia descrita por el consorcio público en el que se daba una importantísima contribución británica.

La importancia del evento, y de su liturgia, llevó a *The Economist* a dedicar el número de 1 de julio de 2000 a este descubrimiento. El editorial trataba de ser ecléctico al apuntar que había premios para todos en esa carrera, aunque se hacía un elogio muy especial a la capacidad empresarial e innovadora de Craig Venter, para quien se reclamaba un sitio en la recepción que el Rey de Suecia ofrece a los ganadores del Premio Nobel (una metáfora para señalar el derecho a la recompensa científica de este emprendedor).

Las propias revistas científicas han alimentado la estrategia de la hipérbole. *Science* ha concedido durante dos años, 2000 y 2001, la condición de "descubrimiento del año" a los esfuerzos en genómica.

Todas estas circunstancias han ido configurando un panorama de explosión mediática y obviamente con escasa reflexión, con el evidente riesgo de seguir "consagrando" al gen y al genoma, como único responsable de las características de los seres vivos. Ello deja de lado y sin comprender las complejidades que hay en la identificación precisa de los genes y el control de su expresión, así como la riqueza que encierran conceptos como diversidad genética en relación con el propio concepto de especie y respecto a su potencial explicativo en relación con el pensamiento evolutivo y de aplicación a una medicina crecientemente molecular y personalizada. Todo esto sin contar con la dificultad inherente para llegar a concluir, de modo total y efectivo, la secuenciación del genoma humano, alcanzar lo que los científicos implicados llaman "la obra terminada".

EL ÁMBITO DE LA SALUD PÚBLICA

El caso del sida

El sida reúne todos los ingredientes para constituirse en representación de las formas en que se desarrollan los avances biomédicos en el nuevo contexto socio-político y en estrecha relación con la comunicación hacia la sociedad.

En efecto,

- i) Se trata de una pandemia moderna, con afectación a colectivos de características especiales que ejercen un impacto mediático.
- ii) Esta infección se ha ido extendiendo por todo el mundo, afectando a los ciudadanos y ciudadanas de los países desarrollados y con posesión de altos estándares de vida.
- iii) El descubrimiento del agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), ha estado sujeto a una profunda controversia científica, en la que se han visto implicadas dos escuelas o modos de entender y desarrollar la investigación: la de Luc Montagnier en Francia, y la de Robert Gallo en los Estados Unidos. Esta controversia ha tenido argumentos de novela policiaca y atrajo de modo muy notable la atención de los medios a lo largo de la década de los ochenta del pasado siglo.
- iv) Constituye un claro ejemplo de confrontación entre el mundo avanzado y los países en desarrollo. De los casi 40 millones de personas afectadas en el mundo, la gran mayoría procede del África subsahariana, Centroamérica y Brasil.

A medida que se han desarrollado nuevos tratamientos, el conflicto entre multinacionales farmacéuticas y organizaciones no-gubernamentales ha estado en el centro del debate social en relación con los costes de los tratamientos, la posibilidad de producir genéricos en frente de la legislación de patentes, la decisiones políticas de signo diverso.

De hecho, un gran choque se produjo en Durban, Africa del Sur en el año 2000, con motivo de la XIII Conferencia Internacional sobre el Sida. La Conferencia puso el foco de la atención sobre el problema crítico. Decenas de millones de personas afectadas por el VIH en países pobres. La respuesta fue inmediata. Las compañías farmacéuticas redujeron precios, Naciones Unidas puso en operación el Fondo Global para combatir el sida, la tuberculosis y la malaria, y todo un conjunto de grupos públicos y privados empezaron a plantear y desarrollar iniciativas propias con el fin de reducir las distancias en el tratamiento de la enfermedad para ricos y pobres.

- v) Las conferencias internacionales sobre el sida se han convertido en grandes acontecimientos no sólo científicos, sino socio-políticos, cuya organización y debate encuentra un amplio eco en los medios de comunicación convencionales.

Cada uno de estos eventos ha dispuesto de un número creciente de participantes y ha sido caracterizado por un slogan, reflejo de los principales logros o de la situación existente en cada momento. En 1993, Berlín acogió la cumbre bajo el signo del desaliento y la fatalidad. En 1996 Vancouver se convirtió al entusiasmo; Durban marcó la transición al "despertar ante la crisis global"; Barcelona ha acogido la XIV edición de la conferencia en julio de 2002 bajo el lema "los límites del éxito". Estos límites tienen que ver tanto con los aspectos científicos como socio-políticos, como trataremos de revisar someramente a continuación.

Avances científicos

En el año 1996 las investigaciones demostraron que el empleo de nuevos "cocktails" de medicamentos podía conducir a una domesticación del virus, incluso se llegó a hablar de curaciones.

La Administración norteamericana, la FDA, ha aprobado a lo largo de los últimos 15 años, 16 medicamentos antiretrovirales, que han contribuido a reducir de modo significativo la gravedad de la enfermedad y la mortalidad derivada de ella. De ahí, que se haya hablado de la transformación del sida de enfermedad aguda -"crónica de una muerte anunciada"- a una enfermedad crónica y manejable - un relato atemperado.

Muchas de las filosofías planteadas por ese hálito de esperanza -"descubrimiento del año" para la revista Science- se han ido viniendo abajo por varias razones: efectos secundarios con lo que no se puede usar los medicamentos con carácter preventivo; cargas psicológicas (además de la económica) a los pacientes por la acumulación de pastillas que ingerir diariamente; aparición de resistencias en el VIH a los diferentes

medicamentos e incremento, como es biológicamente obvio, en la transmisión de estas estirpes resistentes.

Todo ello, sin hablar de la crisis global para la cual las soluciones han sido poco efectivas como veremos a continuación.

La historia de los antiretrovirales

El bajo perfil que marcó la conferencia de Berlín estaba relacionado con los escasos avances alcanzados en la investigación sobre medicamentos anti VIH. Una década después de haber sido aislado el virus (1983-1984), sólo se habían desarrollado y comercializado tres anti-retrovirales: la zidovudina (AZT), la didanosina (ddT) y la zalcitabina (ddC), cuyo objetivo era inhibir la transcriptasa reversa del VIH. Estos compuestos tuvieron un éxito limitado.

La explosión de 1996 tuvo que ver con el descubrimiento de nuevos medicamentos, inhibidores de la proteasa del VIH⁴, cuya combinación con los inhibidores de la transcriptasa en reverso, condujo a resultados espectaculares en la reducción de la carga viral y en el incremento del blanco que el virus destruye. Se acuñó el término, en inglés HAART, para referirse a este tratamiento intensivo ("highly active antiretroviral therapy") que fue calificado como "uno de los mayores éxitos de la medicina"

Sin embargo, las esperanzas empezaron a decaer en virtud de una serie de problemas que han sido enunciados anteriormente: dificultades para valorar toxicidades en una mezcla como la que se utiliza; tendencia a abandonar los tratamientos -control distinto en los ensayos clínicos que en la medicación individual, en casa-; cambio en la pauta de tratamiento a consecuencia del giro en el paradigma de la erradicación⁵.

Todas estas circunstancias parecen conducir a un alarmante incremento de la resistencia, que además aumenta su frecuencia en los procesos de transmisión.

Una conclusión clara de todo este proceso de avances terapéuticos, probablemente difícil de transmitir en los medios, es que "todavía no hay milagros". Se ha avanzado mucho en los tratamientos terapéuticos, pero todavía, a mediados de 2002, no se ha curado a nadie.

La búsqueda de vacunas

⁴ La proteasa es el enzima que facilita el procesamiento de las proteínas que facilitan la interacción con las células del sistema inmunitario. Proteasas son también enzimas críticos para que el virus pueda replicarse, propagarse.

⁵ Este paradigma "hit early, hit hard", "golpear pronto y duro", inspirado en campos como la oncología donde el tratamiento tiene que ser aplicado cuanto antes y con gran intensidad, o en el propio principio de la vacunación, ha sido objeto de debate y revisión. Las recomendaciones para aplicar tratamientos cuando ya existen síntomas de la enfermedad (bajos niveles de CD4, 350, pero menos de 200 y alta carga viral, 55.000) han dado resultados satisfactorios, aunque no goza de unanimidad por los posibles efectos a largo término.

El VIH-1 es extraordinariamente variable, y esta diversidad es el principal obstáculo al desarrollo de una vacuna contra el sida. En los momentos presentes, los candidatos para obtener vacunas son los virus aislados de pacientes con la esperanza de que las vacunas obtenidas posean la suficiente reactividad cruzada para proteger contra los virus circulantes.

Esta visión es, sin duda, optimista si se tiene en cuenta que las proteínas de las envolturas externas de los virus presentan variaciones de un 20 por ciento en su composición en amino ácidos, dentro de un subtipo, o del 35 por ciento entre diferentes subtipos.

Por ello, la estrategia más lógica parece ser la que trata de optimizar la consecución de vacunas en función de consideraciones basadas en la diversidad. Una primera aproximación, persigue utilizar virus aislados de una región geográfica, donde precisamente se pretende emplear la vacuna ("vacunas específicas para países"). La otra estrategia busca identificar, dentro de una visión evolutiva, secuencias ancestrales o de consenso para diseñar vacunas con el fin de minimizar las diferencias genéticas entre las cepas utilizadas en las vacunas y los virus que se aíslan cotidianamente, de forma que se pueda reducir la diversidad en un alto porcentaje.

En cualquier caso, el primer ensayo a escala total de una vacuna del sida está previsto que finalice en Noviembre de 2002. Un segundo producto está previsto en un amplio ensayo de eficacia en el otoño de ese mismo año. En fases más tempranas, el arsenal de vacunas que están dispuestas para ensayar en humanos se ha diversificado considerablemente (Cohen, 2002). En este proceso hay implicados 18 productos, aunque las esperanzas son limitadas, en parte porque los resultados con monos -el modelo preferido para ensayar vacunas- son poco concluyentes, complejos, y en ciertos casos contradictorios.

Desde el descubrimiento de virus, el camino para obtener una vacuna pareció claro, persiguiendo encontrar una parte del virus que desencadenara una respuesta de anticuerpos capaz de neutralizar el VIH antes de que se estableciera la infección. La vacuna anti-sida que, por el momento, ha ido más lejos en los ensayos con humanos - una versión de la proteína de la superficie del virus, desarrollada por ingeniería genética por la empresa VaxGen, (Brisbane, California)- se apoya en este clásico concepto.

Pero los estudios con monos han revelado que las vacunas anti-sida son incapaces de producir anticuerpos que neutralicen el virus. Por eso, los estudios se han diversificado buscando estrategias orientadas a otras estrategias del sistema inmune: las células asesinas que actúan cuando la infección ya se ha desencadenado. Investigadores de los Laboratorios Merck han obtenido resultados positivos en esta dirección, y de ello se hacia eco el Presidente de la compañía Merck, Raymond Gilmartin, quien en una reciente entrevista, señalaba los resultados esperanzadores de estos productos que desencadenan respuestas de la células "killer" en ensayos de fase I.

Otros resultados descritos por investigadores relacionados con el proyecto de Merck describían resultados positivos análogos a los de Merck, con la excepción de que seis

meses después, uno de los monos vacunados había sido incapaz de controlar al virus y un año después desarrolló síntomas de sida para morir después. Este resultado era consecuencia de una mutación del virus, lo que plantea dudas acerca de vacunas que se apoyen sólo en la respuesta de las células asesinas. Ello, a pesar de que los otros monos seguirán manteniendo el control del virus. Ciertos resultados han sido menos optimistas, mientras que otros, paradójicamente, ponen de manifiesto una resistencia de especies de monos a sufrir la enfermedad, a pesar de poseer muy elevadas dosis de virus.

Por eso, los escépticos en el campo dudan de las vacunas que se están ensayando en humanos.

Este escepticismo lleva a algunos a defender que quizá la vacuna que se encuentre efectiva lo será por afortunada coincidencia, incluso sin saber cómo funciona. Es un cántico nostálgico a la forma en que se emplearon vacunas, como la de viruela, que ayudaron a erradicar la enfermedad, sin saber al principio como funcionaban.

Aspectos socio-políticos

La gran conmoción que se produjo en Durban al despertarse la conciencia de la gravedad y globalidad del problema, ha tenido también un modesto éxito en los resultados de la reacción que se produjo.

La creación del Fondo Global ha estado confrontada a un sinnúmero de obstáculos, muchos países han sido lentos y cicateros en la atribución de recursos para este fondo; por otro lado, han surgido disputas acerca de cómo distribuir los fondos de que se dispone. Uno de los últimos números (80, (7), 2002) del *Boletín de la Organización Mundial de la Salud (The International Journal of Public Health)* al tratar, en el editorial, del impacto de los recursos humanos para el funcionamiento apropiado de los sistemas de salud, terminaba con una referencia específica al Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria para decir "(These initiatives) could only benefit from asking applicants to assess the likely consequences of their proposal on the situation of human resources. That would be no substitute for a global workforce strategy, but it would be a start". Otro interesante punto de vista del problema.

Por otro lado, según estimaciones de la OMS, los medicamentos abaratados y facilitados por los fabricantes de genéricos y las grandes compañías farmacéuticas, han alcanzado únicamente 230.000 de los seis millones de personas que más acuciantemente necesitan tales tratamientos; de los cuales la mitad viven en Brasil y sólo 36.000 en África, donde residen unos 28 millones de personas afectadas por la enfermedad.

El Fondo Global, por su parte, se inicia con crisis de crecimiento en la financiación. Cuando el Secretario General de Naciones Unidas, Kofi Annan, propuso el establecimiento del fondo en su discurso de abril de 2001 planteó la necesidad de una dotación de 7.000-10.000 millones de dólares por año para combatir el VIH y el sida. El fondo que es apoyado por donaciones de las naciones y los filántropos ha alcanzado, hasta mediados de 2002, unos 2.000 millones solamente.

De ahí, que la voz del Director del Centro norteamericano para el Control y la Prevención del Sida en Kenya haya alcanzado una voz cautelar para evitar que se expresen expectativas irrealistas sobre el tratamiento del sida en zonas de pobreza. Dice K. de Cock que "Hay una necesidad real de acomodar la discusión sobre las enfermedades más importantes con la fría realidad de las limitaciones técnicas y financieras".

El caso de la tuberculosis

La tuberculosis, que ha matado un considerable número de seres humanos a lo largo de su historia, continúa su marcha asesina: en el año 2001, el número de sus víctimas se cifra en dos millones. El panorama se ennegrece aún más, a menos que haya una toma de posición activa por parte de los gobiernos en los que la enfermedad es endémica y de la comunidad internacional en general.

En efecto, el año 1990 la Comisión sobre Investigación en Salud para el Desarrollo (Commission on Health Research for Development) declaraba que "la magnitud del problema de la tuberculosis sólo se correspondía con su abandono relativo por parte de la comunidad internacional".

En 4 marzo de 2000, los ministros de Salud y Economía de los 20 países que acumulan el 80 por ciento de los casos de tuberculosis, se reunían en Amsterdam y proclamaban la Declaración de Amsterdam en la que se reconocía que "la situación global (respecto a la tuberculosis) era "tanto alarmante como inaceptable" y se "comprometían a acelerar las iniciativas contra la tuberculosis a través de la extensión a todas las poblaciones de la estrategia recomendada por la OMS para combatir la tuberculosis (DOTS) tratando de alcanzar el objetivo de detectar el 70 por ciento de las infecciones para el año 2005". A partir de esta iniciativa, está claro que la tuberculosis dejaba de ser una enfermedad ignorada.

Dos razones fundamentales estaban en la raíz de este cambio. Primero, en las bases científicas de la iniciativa DOTS, basada en el diagnóstico y en el tratamiento inicial con rifampicina, combinadas con la eficacia de esta iniciativa, que se podía considerar como un "equivalente a una campaña de vacunación, que permitía alcanzar control de la enfermedad por medio de un programa manejable y del que se pueden medir resultados". En segundo lugar, la cuantificación del impacto económico de la tuberculosis y la eficiencia resultante de su tratamiento.

Estrategias científicas

La apuesta por corregir la situación pasa por una estrategia de cooperación que combine esfuerzos para desarrollar nuevas armas con que combatir la tuberculosis.

En esta aproximación hay que tener en cuenta:

1. La estrecha conexión entre tuberculosis y sida, que reclama que ambas infecciones se detecten y traten simultáneamente, buscando sinergias y mejoras en este proceso. El doble impacto del bacilo de la tuberculosis (BT) y el VIH confina en una situación crítica a muchas personas que viven en la pobreza, situación en que ambos agentes infecciosos se potencian. Este fenómeno no ocurre sólo en el África subsahariana, sino que se ha convertido en amenaza para países del antiguo bloque soviético, que hace apenas diez años estaban fuera del alcance de la insidia del BT.
2. El desarrollo de bacilos resistentes a los medicamentos es consecuencia de tratamientos incompletos o faltos de consistencia. Esta forma de resistencia a múltiples medicamentos es un desafío a la estrategia terapéutica. Se impone facilitar el acceso a medicamentos de segunda línea, una iniciativa que está en marcha, aunque la estrategia más apropiada es el acceso a nuevas terapias.
3. En este sentido, se está trabajando en el desarrollo de compuestos existentes que presentan datos positivos prometedores. Entre ellos, cabe mencionar las quinolonas, como la afloxacina y nuevos elementos de la familia -moxifloxacina y gatifloxacina- que presentan valiosos efectos para la esterilización o incluso como agentes bactericidas.
4. El contexto de la investigación está asimismo en proceso de cambio. Algunas multinacionales farmacéuticas -GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Norvartis- se aplican en nuevas estrategias destinadas a buscar compuestos a partir de procesos clásicos de identificación de componentes químicos básicos (líderes) o acudiendo al recurso de los productos naturales.

La familia de las rifamicinas continúa siendo objeto de exploración en la línea de búsqueda de nuevos compuestos relacionados con la rifampicina -rifabutina en el caso de Pharmacia; rifapetina manufacturada por Aventis y aprobada en los Estados Unidos como agente anti-BT. La clase de antibióticos de amplio espectro, las oxazolidinonas, presenta ejemplos de sustancias con actividad frente al *Mycobacterium tuberculosis*. Un producto, linezólido, desarrollado por Pharmacia Co. ha sido aprobado para su uso en los Estados Unidos para el tratamiento específico de infecciones bacterianas agudas, y se espera su aplicación frente al bacilo tuberculoso.

Un compuesto referido con el cabalístico nombre PA-824, miembro de una nueva clase de sustancias conocidas como nitroimidazopiranos, ha suscitado grandes expectativas. Ataca al *M. tuberculosis* en dos frentes: inhibe la síntesis de proteínas e impide la síntesis de ácidos grasos necesarios para construir la pared celular. Este producto desarrollado por Chiron Co. estaba, a pesar de su potencial, congelado en su desarrollo hasta que, a principios de 2002, intervino la Alianza Global contra la Tuberculosis que ha firmado un acuerdo con Chiron para empujar el desarrollo del compuesto. Esta alianza ha permitido mantener este esperanzador producto en la carrera, cuyos riesgos Chiron no podía asumir por sí sola.

5. A pesar del gran éxito del programa DOTS, sólo la cuarta parte de la población mundial afectada por la tuberculosis recibe este tratamiento. La eficacia de este

programa requiere nuevos agentes terapéuticos que mejoren la duración, la frecuencia y la supervisión de los tratamientos. Si no es así, la expansión de DOTS se antoja muy complicada.

Impacto en los medios

Por razones variadas, quizá el carácter tradicional y la sordidez que acompaña a la tuberculosis (sólo en el romanticismo tuvo algunos tintes conmovedores para el subrayado papel de protagonistas de novelas), los medios de comunicación apenas dedican atención a cuestiones relacionadas con la enfermedad. Desde hace unos pocos años se ha instaurado el Congreso Mundial sobre la Tuberculosis. La cuarta edición se ha celebrado en Washington del 3 al 5 de junio, 2002. El impacto ha sido bastante escaso, en nada comparable al gran espectáculo mediático que se articula alrededor del sida.

Vemos con este caso como los intereses -en este caso la falta de ellos- son el motor de la comunicación, como el modelo ISTMO propuesto por nosotros (Muñoz, 2002b) enfatiza.

El caso de la malaria

La malaria, o paludismo, cierra la triada de las enfermedades de los pobres que concitan la atención de la comunidad internacional, una atención que es cada vez más necesaria para fomentar la investigación, la innovación y el compromiso como pilares del edificio que hay que mantener en pie para que estas tres plagas dejen de ser una amenaza para el satisfactorio desarrollo humano.

La malaria es un grave problema para la humanidad desde hace mucho tiempo, pero la evolución de su problemática ha sido muy distinta según el grado de desarrollo de los países que la padecían. Gracias a obras de ingeniería, de depuración de aguas y de uso intensivo de insecticidas, con el DDT como paradigma, la enfermedad fue erradicada de los países desarrollados en que era endémica, por la eliminación del vector, el mosquito *Anopheles*, que transmite el agente específico de la enfermedad, el plasmodio. La enfermedad se ha localizado durante mucho tiempo en el África subsahariana, donde se produce el 90 por ciento de los 1.5 millones de muertes anuales y donde los enfermos de malaria ascienden a cientos de millones, de modo que ocupan casi el 40 por ciento de las instalaciones sanitarias de esa región del continente africano.

Hasta la fecha, la consecución de una estrategia eficaz, que incluya prevención y tratamiento, es la asignatura pendiente del mundo en su conjunto para hacer frente a esta enorme carga que padecen los habitantes de la región afectada.

Los métodos de prevención requieren recursos, capacidad estratégica de diseño y formación. La preocupación de la Organización Mundial de la Salud por este tema ha sido constante y los resultados, cuando se consigue poner en marcha un programa de esta naturaleza, son satisfactorios, aunque limitados temporal y espacialmente.

El desarrollo de tratamientos efectivos y asequibles contra la malaria, y la garantía del acceso a los mismos, son obviamente factores decisivos para reducir la morbilidad y mortalidad, lo que impactaría de forma positiva en la sanidad y la economía de los países africanos.

Esta aspiración tropieza con una serie de obstáculos, entre los que se encuentran: la ausencia de terapias efectivas y asequibles; la insuficiencia de las infraestructuras para garantizar un acceso rápido y eficiente; y la deficiente calidad asistencial en las instalaciones sanitarias. Muchos de los análisis sobre estos problemas se encuentran en la publicación cuatrimestral *Tropical Diseases Research News* (TDR news), una publicación del Programa Especial para Investigación y Educación en Enfermedades Tropicales (TDR, acrónimo del inglés) apoyado por el Banco Mundial y la OMS. Este programa y la publicación tienen casi 25 años de existencia, del que personalmente vengo siguiendo su evolución, aunque este seguimiento haya tenido un muy limitado reflejo en el terreno de la comunicación hacia la sociedad (ejemplos: Muñoz, 1981; 2001b y c). Es importante señalar que la cuidada revista de la *Fundación de Ciencias de la Salud, Eidón*, dedica una parte importante de su número 10 (junio-septiembre 2002) a este tema con un artículo de Th. Mutabingwa, de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, y un debate (en la sección Cara a Cara) entre Francisco Utrera, Secretario General de Comercio Exterior del Ministerio de Economía, y el diputado socialista Jaime Lissavetzky, investigador además en el ámbito de la química médica en su carrera profesional en el CSIC. En estos textos se desgranar en profundidad los argumentos que resumo a continuación.

Los tratamientos contra la malaria

Según Mutabingwa (2002), la situación sobre el problema de la malaria ha empeorado en África por el aumento de la resistencia a los fármacos de uso tradicional, cloroquina, atebina, así como por la revuelta situación socio-política, los cambios climáticos y medioambientales y el aumento demográfico.

Los tratamientos baratos con cloroquina y su sustituto, sulfadoxina pirimetamina (SP), están siendo problemáticos por la resistencia del parásito. Es sorprendente que el uso de SP para subsanar la resistencia generada a la cloroquina tiene fecha de caducidad porque la resistencia a SP ha aparecido mucho más rápidamente y más interesante que en el caso de la cloroquina.

Nuevos desarrollos

El desarrollo de los medicamentos antimaláricos no ha seguido el ritmo deseado para hacer frente a la demanda de los países pobres, eficacia y bajo coste. De los más de 1.200 medicamentos que se desarrollaron entre 1975 y 1996, sólo el 1 por ciento (3) correspondían a tratamientos para combatir la malaria y además con elevados costes.

Las razones para esta situación son varias: i) dificultad intrínseca del problema; ii) falta de interés de las empresas farmacéuticas ante la dificultad del empeño y los altos riesgos que para ellas supone una apuesta por productos cuyos mercados no disponen de las suficientes garantías; iii) ausencia de industria farmacéutica autóctona, aunque hay un aumento del número de científicos africanos formados que podría contribuir, si existieran políticas adecuadas, al desarrollo de fármacos y de empresas farmacéuticas en África.

No se ha aprovechado el potencial de las plantas medicinales, muchas de las cuales tienen un uso local para combatir las enfermedades localizadas en estos territorios. Ello ocurre cuando una de las esperanzas para nuevos tratamientos contra la malaria surgen del empleo de derivados de la *artemisinina*, producto natural descubierto y desarrollado por científicos chinos, registrado en China en los años 80. Uno de estos derivados, el artemunato, está siendo objeto de todo un conjunto de estudios sobre la calidad, efectividad, información preclínica, clínica y relativa a la seguridad, para ser sometida a lo largo de 1001 a las autoridades reguladoras de los Estados Unidos y Europa bajo la legislación relativa a los medicamentos huérfanos con el fin de conseguir una rápida aprobación.

Distribución de los medicamentos

Los mecanismos de adquisición y distribución de medicamentos que circulan por la vía pública, Ministerio de Sanidad, o por medio del sector sanitario privado, presentan muchos problemas, según denuncia Mutabingwa (2002).

De ahí que haya surgido la propuesta de acercamiento del tratamiento al domicilio. El programa HMM (del nombre en inglés "home management of malaria") dispone de evidencia, experiencias y lecciones aprendidas en el desarrollo y escalamiento del mismo en países como Ghana, Nigeria, Uganda, Zambia, Kenia, Burkina Faso. Asegura la fácil obtención y distribución de medicamentos antipalúdicos y persigue que los usuarios apliquen el tratamiento con todas las garantías. La base para esto reside en la formación y el suministro de información a todos los implicados en el proceso, así como la supervisión, el seguimiento y la evaluación de las actuaciones.

Nueva estrategia en los tratamientos

Ante la resistencia a los fármacos antimaláricos, se ha propuesto el uso de la "terapia combinada", que procura combinar una estrategia a corto plazo con el empleo de los medicamentos disponibles, con la estrategia a largo plazo en la que se mezclen fármacos que no se hayan utilizado anteriormente, como los derivados de la artemisinina a los que nos referíamos anteriormente.

Para la puesta en práctica de este tipo de terapia se requiere un importante giro en las políticas llevadas a cabo por los Gobiernos africanos, de forma que se planifique con la vista puesta en el coste real de los medicamentos y en el aumento de los mismos, mientras se reflexiona sobre los medios para hacer acceder las medicinas a los más

necesitados. Una estrategia de cooperación con la industria farmacéutica y la comunidad internacional⁶ es fundamental.

La administración conjunta de fármacos suscita preocupaciones sobre su tolerancia y seguridad. Este es un nuevo reto científico, pero hay posibilidades para afrontarlo, con la construcción de modelos, destinados a definir el nivel de resistencia crítico y utilizando los resultados *in vivo* existentes.

Vacuna y genómica

La búsqueda de vacunas es una vieja aspiración de la lucha contra la malaria. Las limitaciones de las vacunas tradicionales, con la identificación de 20 antígenos como posibles candidatos para *Plasmodium falciparum* -agente causal de la forma fatal de malaria-, son evidentes. De todo este potencial, sólo dos vacunas: la de la proteína del circumesporozoito y la vacuna desarrollada por Patarroyo -un antígeno sintético multipeptídico- han sido objeto de ensayos clínicos con resultados escasamente satisfactorios.

Los esfuerzos de secuenciación del genoma (*Genoma Malaria Sequencing Project*, como esfuerzo cooperativo de tres centros de secuenciación, con el apoyo de los NIH, la Fundación Burroughs Wellcome, el Departamento de Defensa de los Estados Unidos y el Wellcome Trust) y la consecución de la secuencia del cromosoma 2, abren la posibilidad de explotar tecnología de vacunas con DNA. Hoffman y cols. (1998) apuntaban esta posibilidad, como alternativa interesante, para el caso de la vacuna de la malaria por dos razones: la urgente necesidad de disponer de esa vacuna y la complejidad de las interacciones huésped-parásito que requiere desarrollar inmunidad tanto humoral -anticuerpos- como celular frente a una serie de antígenos, específicos para cada uno de los estadios de dichas interacciones. La puerta está abierta para llevar a cabo esta estrategia pero delante de ella, hay una larga y complicada escalera. En cualquier caso, la primera vacuna pre-eritrocítica capaz de mostrar protección frente a la infección natural por *P. falciparum* ha sido ensayada con individuos semi-inmunes en Gambia. Esta protección fue parcial y de corta duración pero podía tener interés en áreas epidémicas con bajo endemismo o cortos periodos de transmisión.

Mientras este trabajo estaba en fase de terminación, se producía el anuncio de la publicación de la secuencia de los genomas del agente causal de la malaria, *Plasmodium falciparum*, y del agente transmisor, el mosquito *Anopheles gambiae*. Estos resultados son muy importantes para dotar de bases más racionales la búsqueda de vacunas con DNA y para estudiar las resistencias a los fármacos utilizados, pero no dejan de ser un principio que reclama más investigación y más inversión. Este es el camino para dar

⁶ En este contexto es importante hacer mención a dos proyectos financiados, a mediados de 2001, por la iniciativa "*Medicines for Malaria Venture*" (MMV), que plantean el desarrollo de dos combinaciones de antimaláricos, y que están apoyados por el programa OMS/TDP: el proyecto "pinoaridine-artisunato" con participación china (Shin Poong) y de TDR y el proyecto "cloroproguanil-dapsona-artisunato" en el que intervienen GlaxoSmith/Kline, el Departamento británico para el Desarrollo Internacional (DFID), la Universidad de Liverpool y TDR.

pasos, más asentados en sólida evidencia científica, hacia el control de esta demoledora enfermedad.

La malaria en los medios de comunicación

Las características de esta enfermedad tropical, circunscrita al mundo africano, no suscita un gran interés en los medios de comunicación. Si se me permite la inmodestia, he sido una excepción al preocuparme de llevar este problema a la actualidad de la comunicación en esfuerzos esporádicos pero que tienen una tradición de veinte años (Muñoz, 1981, 2001b y c).

Sólo el caso de Manuel Elkin Patarroyo y su vacuna sintética, sazonado por la gran capacidad de comunicación y la calidad humana del personaje, he atraído la atención de los medios, subyugados por el carácter romántico de la lucha de un investigador colombiano para combatir una enfermedad con una vacuna frente a los intereses de la comunidad internacional. La metáfora de un "Don Quijote (científico) luchando contra los gigante (reales o imaginarios)" ha estado muy presente en el reflejo del interés de los medios, españoles sobre todo. También en esto jugamos un papel indirecto, puesto que desde puestos de responsabilidad en la administración de la ciencia en España, apoyamos a Manuel Patarroyo, para su reconocimiento social y político en España. Desgraciadamente, el crédito de Manuel Patarroyo y de su vacuna se ha venido debilitando al no haber superado dicha vacuna pruebas internacionales de capacidad inmunogénica.

La reciente introducción de la malaria como compañero de viaje de la tuberculosis y el sida, en la agenda de la política de cooperación internacional en ciencia y salud ha hecho experimentar un giro en la atracción de los medios. Por otro lado, la posible reparación de la enfermedad en el mundo desarrollado, como consecuencia de la internacionalización del ocio y de eventuales efectos del cambio climático, es un factor que hace replantear la posición de los medios ante este grave problema sanitario de alto coste social y económico.

La noticia sobre la identificación de los genomas de los dos agentes implicados en la malaria ha tenido un importante eco en los medios.

Erradicación de enfermedades

Antes de terminar este trabajo, no quiero olvidar la mención a la política de erradicación, objetivo básico y último de la estrategia de la salud pública. A pesar de las razones económicas y humanitarias que subyacen en esta estrategia, se plantean continuamente dudas sobre los beneficios de estas iniciativas a la vista de los costes humanos y financieros y del tremendo esfuerzo que se requieren para erradicar una enfermedad. De ahí que se sigan celebrando reuniones internacionales para discutir sobre estos temas y de vez en cuando surjan dudas sobre iniciativas específicas.

Tal es el caso de la viruela que fue considerada erradicada del mundo en 1978, en lo que se ha considerado como uno de los más grandes victorias de la sanidad pública. Sin embargo, los planes para destruir las últimas muestras del virus de la viruela que estaban previstos para junio de 1999 se han cuestionado a la vista de las sospechas de que existan reservan secretas del virus. Este debate se ha vuelto a reinstalar tras el 11 de septiembre del 2001 con las preocupaciones suscitadas por la posible emergencia del bioterrorismo.

La erradicación de la polio, que estaba prevista para el año 2000, ha tropezado con críticas y dudas a la vista de la emergencia de algunos episodios epidémicos en zonas muy determinadas. Consecuentemente, el debate se centra en la conveniencia de destruir las muestras de virus, teniendo en cuenta que las nuevas técnicas de la biología molecular y celular permiten realizar el trabajo científico sin muestras vivas de los virus. Con la erradicación cesan también las vacunaciones, con lo que la población mundial se convierte en susceptible, otro punto de la controversia (véase el número 3 de 2000 del *Bulletin of the World Health Organization* para una reflexión sobre la erradicación de la polio).

Estos temas si encuentran un eco en los medios de comunicación, convirtiéndose así en el vehículo de transmisión hacia la sociedad de los problemas biomédicos con repercusión en el ámbito de la salud pública. Las razones para esta posición de los medios están, sin duda, en el lado de la importancia de los temas, pero también, quizá de modo más significativo, en la estrategia de comunicación seguida por la OMS respecto a esta cuestiones.

APUNTES FINALES

- La presentación de este conjunto de casos de investigación biomédica que cubre desde aspectos básicos hasta temas de calado político, económico y social, ponen bien de manifiesto, en mi opinión, que la biomedicina, lugar de encuentro de la biología y la medicina, es un terreno apropiado para demostrar las nuevas condiciones en que tiene lugar la producción de conocimiento.
- Todos los temas presentados tienen un indudable impacto que se traduce en su reflejo en los medios de comunicación. Sin embargo, la intensidad y profundidad de los tratamientos de diseminación en los medios revelan importantes diferencias. Parece que los temas más próximos a la sociedad en que vivimos, aquellos en que hay mayor confluencia de intereses (públicos y privados), y los que se desarrollan en ambientes más controvertidos, son los que gozan de mayor interés por parte de los medios de comunicación.
- Este predominio de lo "sensacionalista" sobre lo "reflexivo", estrategia habitual de los medios⁷, crea dificultades para la ponderación que requiere el análisis de los avances científicos -producidos de acuerdo con una liturgia y reglas internas que hay que conocer- y para una seria evaluación de sus posibles consecuencias en el orden sanitario, económico y social.
- La estrategia de diseminación de la información por parte de los actores, organizaciones e instituciones implicadas -desde los científicos hasta las instituciones internacionales, pasando por las propias revistas científicas- es un factor muy importante en el condicionamiento de la información que se transmite a la sociedad.
- Los avances biomédicos emergen como una plataforma adecuada para someter al debate social las ideas y mecanismos políticos que rodean y hacen funcionar a la sociedad actual: globalización, conflicto entre ricos y pobres, solidaridad, marginación.

⁷ El problema de la ética de la comunicación médica ha sido revisado en una reciente publicación de la Fundación Víctor Grifols i Lucas como fruto de una Jornada de Debate organizada por la Concejalía de la Regiduría Ciudad del Conocimiento del Ajuntament de Barcelona (Cuadernos de la Fundació Víctor Grifols i Lucas, nº 6 (2002).

REFERENCIAS

- Beck, U. (1992) *Risk Society. Towards a New Modernity*, Sage Publications, London. Thousand Oaks, New Delhi.
- Bobrow, M. y Thomas, S. (2001) "Patents in a genetic age", *Nature*, vol. 409, 15 February, págs. 763-764.
- Book, P. y Copley, R. (2001) "Filling the gaps", *Nature*, vol. 409, 15 February, págs. 818-820.
- Bulletin of the World Health Organization (the International Journal of Public Health) (2000) *Special Theme: Polio Eradication*, vol 78, nº 3, artículos en págs. 283, 285, 330,339.
- Chakravarti, A. (2001) "... to a future of genetic medicine", *Nature*, vol. 409, 15 de febrero, págs. 822-823.
- Cohen, J. (2002) "Monkey Puzzles", *Science*, vol. 296, 28 de junio, págs. 2320-2324 y 2325-2326.
- Fox Keller, E. (2000) *The Century of the Gene*, Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Gibbons, M., Limoges, C., Nowotny, H., Schwartzman, S., Scott, P. y Trow, M. (1994) *The new production of knowledge*, Sage Publications, London, Thousand Oaks, New Delhi.
- Hoffman, S. L. , Rogers, W.O., Carucci, D. J. y Venter, C. J. (1998) "From genomics to vaccines: Malaria as a model system", *Nature Medicine*, vol. 4, nº 12, págs. 1351-1353.
- Jasanoff, S.(1990) *The fith branch - Science advisers as policy makers*, Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Kay, L. E. (2000) *Who Wrote The Book of Life? A History of the Genetic Code*, Stanford University Press, Stanford, CA.
- Kennedy, D. (2002) "Breaktrough of the year" *Science*, vol. 290, 22 December, pág. 2255.
- Lewontin, R. (2001) "In the Beginning Was the Word", *Science*, vol. 291, 16 February, págs. 1263-1264.
- Muñoz, E. (1997) *Biotechnología, Industria y Sociedad. El caso español*. Fundación CEFI (Gabiotec), Madrid.
- Muñoz, E. (1981) "Enfermedades tropicales", *Ciencia y Pensamiento*, nº 4, págs. 81-85.
- Muñoz, E. (2001a) *Biotechnología y sociedad. Encuentros y desencuentros*, Cambridge University Press, OEI, Madrid.
- Muñoz, E. (2001b) "El enigma africano", *El Periódico de Cataluña*, sábado 27 de enero, (sección de Opinión), pág. 8.

- Muñoz, E. (2001c) "Novedades contra la malaria", *El Periódico de Cataluña*, sábado 14 de julio (sección de Opinión), pág. 10.
- Muñoz, E. (2002a) "New Socio-Political Environments and the Dynamics of European Public Research Systems", *Minerva* (guest editors: Papon, P. and Gonçalves, M^a. E.), en prensa.
- Muñoz, E. (2002b) "Los medios de comunicación y los alimentos modificados genéticamente: conflicto entre conocimiento e información", Seminario *Los Nuevos Alimentos* (Palou, A. y Pérez-Gallardo, L., dirs), Fundación Duques de Soria, 22-26 de julio, Convento de la Merced, Soria. Documento de Trabajo CTS 02-11 (<http://www.iesam.csic.es/doctrab.htm>).
- Muñoz, E., Santesmases, M^a J. y Espinosa de los Monteros, J. (1999) *Changing structure, organisation and nature of public research systems. Their dynamics in the cases of Spain and Portugal*, Instituto de Estudios Sociales Avanzados-CSIC, Madrid.
- Mutabingwa, T. K. (2002) "Desarrollo de los tratamientos contra la Malaria y acerca del acceso a la sanidad en África", Plataforma de Debate, *Eidon, Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud*, n° 10 (junio/septiembre), págs. 14-19.
- Nelkin, D. (1987) *Selling science. How the press covers science*, Freeman, New York, N.Y.
- Olson, M. (2001) "Clone by clone by clone", *Nature*, vol. 409, 15 February, págs. 816-818.
- Rubin, G. M. (2001) "Comparing species", *Nature*, vol. 409, 15 February, págs. 820-821.
- Stokening, M. (2001) "From the evolutionary past ...", *Nature*, vol. 409, 15 February, págs. 821-822.
- The Economist (2000), "The genetic starting-line", editorial, number July First, págs. 19-20.
- The News and Editorial Staff (2000) "Genomics Comes of Age", *Science*, vol. 290, 22 December, págs. 2220-2225.
- Wirth, D. (1998) "Malaria: A 21st century solution for an ancient disease", *Nature Medicine*, vol. 4, n° 12, págs. 1360-1362.